

# BREVET D'INVENTION

FRO/2218

## CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

### COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 12 JUIL. 2004

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

### DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS  
CONFORMÉMENT À LA RÈGLE  
17.1. a) OU b)

SIEGE  
INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIETE  
INDUSTRIELLE  
26 bis, rue de Saint-Petersbourg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
www.inpi.fr

BREVET D'INVENTION  
CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

## REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/3

BR1

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DD 540 v 11 / 210502

<b>REMISE DES PIÈCES</b> <b>DATE</b> <b>LIEU</b> <b>N° D'ENREGISTREMENT</b> <b>NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI</b> <b>DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE</b> <b>PAR L'INPI</b>		<b>Réervé à l'INPI</b>
<b>2 SEPT 2003</b> <b>75 INPI PARIS</b> <b>0310367</b> <b>02 SEP. 2003</b>		<b>1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> <b>À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE</b>  <b>LES LABORATOIRES SERVIER</b> Direction Brevets 12, Place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE
<b>Vos références pour ce dossier</b> <i>( facultatif )</i> 28342-2		
<b>Confirmation d'un dépôt par télécopie</b>		<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie
<b>2 NATURE DE LA DEMANDE</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Cochez l'une des 4 cases suivantes
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>
Demande divisionnaire  <i>Demande de brevet initiale</i>  <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i>		<input type="checkbox"/> N° _____ Date _____ N° _____ Date _____
Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i>		<input type="checkbox"/> N° _____ Date _____
<b>3 TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum) Nouveaux dérivés de 9-amino-podophyllotoxine, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent		
<b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ</b> <b>OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE</b> <b>LA DATE DE DÉPÔT D'UNE</b> <b>DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		<input type="checkbox"/> Pays ou organisation Date _____ N° _____ <input type="checkbox"/> Pays ou organisation Date _____ N° _____ <input type="checkbox"/> Pays ou organisation Date _____ N° _____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé « Suite »
<b>5 DEMANDEUR</b> (Cochez l'une des 2 cases)		<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique
Nom ou dénomination sociale		LES LABORATOIRES SERVIER
Prénoms		
Forme juridique		
N° SIREN		
Code APE-NAF		
Domicile ou siège	Rue	12, place de La Défense
	Code postal et ville	9214115 COURBEVOIE CEDEX
	Pays	FRANCE
Nationalité		FRANCE
N° de téléphone <i>( facultatif )</i>		01.55.72.60.00
Adresse électronique <i>( facultatif )</i>		N° de télécopie <i>( facultatif )</i> 01.55.72.72.13
<input checked="" type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé « Suite »		

 Remplir impérativement la 2<sup>me</sup> page

## REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

Page suite N° 2 . / 3 .

BR/SUITE

Réservé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES

DATE

2 SEPT 2003

LIEU

75 INPI PARIS

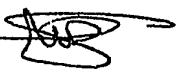
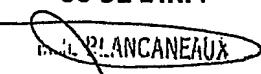
N° D'ENREGISTREMENT

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

0310367

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 829 @ W / 010702

<b>Vos références pour ce dossier (facultatif)</b>		28342-2
<b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		Pays ou organisation Date <input type="text"/> N° Pays ou organisation Date <input type="text"/> N° Pays ou organisation Date <input type="text"/> N°
<b>5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique
Nom ou dénomination sociale		Centre National de la Recherche Scientifique CNRS
Prénoms		
Forme juridique		
N° SIREN		<input type="text"/>
Code APE-NAF		<input type="text"/>
Domicile ou siège	Rue	3, rue Michel-Ange
	Code postal et ville	7517914 PARIS CEDEX 16
	Pays	FRANCE
Nationalité		FRANCAISE
N° de téléphone (facultatif)		
N° de télécopie (facultatif)		
Adresse électronique (facultatif)		
<b>6 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)</b>		<input type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique
Nom ou dénomination sociale		
Prénoms		
Forme juridique		
N° SIREN		<input type="text"/>
Code APE-NAF		<input type="text"/>
Domicile ou siège	Rue	
	Code postal et ville	<input type="text"/>
	Pays	
Nationalité		
N° de téléphone (facultatif)		
N° de télécopie (facultatif)		
Adresse électronique (facultatif)		
<b>7 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)</b>		Sabine WENGER, Ingénieur Brevets 
		<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b> 

**BREVET D'INVENTION  
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

**REQUÊTE EN DÉLIVRANCE**

page 3/3

**BR2**

Réservé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES

DATE

2 SEPT 2003

LIEU

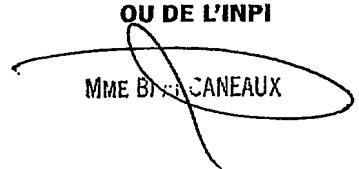
75 INPI PARIS

N° D'ENREGISTREMENT

0310367

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DB 540 W / 2J0502

<b>6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)</b>		
Nom		WENGER
Prénom		Sabine
Cabinet ou Société		LES LABORATOIRES SERVIER
N °de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		
Adresse	Rue	12, place de La Défense
	Code postal et ville	9214115 COURBEVOIE CEDEX
	Pays	FRANCE
N° de téléphone (facultatif)		01.55.72.60.00
N° de télécopie (facultatif)		01.55.72.72.13
Adresse électronique (facultatif)		
<b>7 INVENTEUR (S)</b>		<b>Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques</b>
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>		<b>Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)</b>
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Paiement échelonné de la redevance (en deux versements)		<b>Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt</b> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>		<b>Uniquement pour les personnes physiques</b> <input type="checkbox"/> Requise pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenu antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG <input type="checkbox"/>
<b>10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS</b>		<input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences
Le support électronique de données est joint		<input type="checkbox"/>
La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe		<input type="checkbox"/>
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes		
<b>11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)</b>		<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b>
		 Mme B. CANEAUX
Sabine WENGER, Ingénieur Brevets		

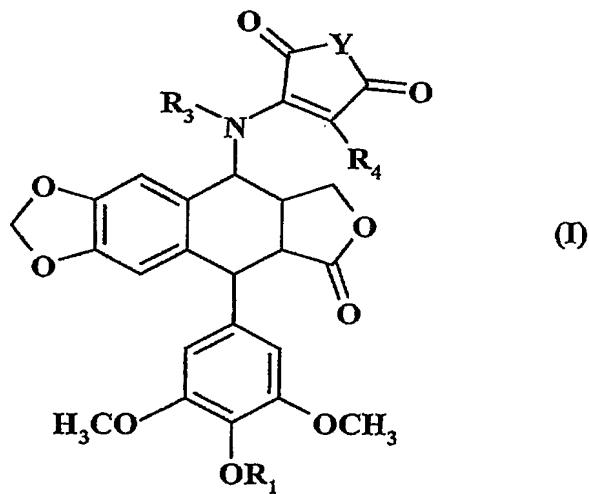
La présente invention concerne de nouveaux dérivés de 9-amino-podophyllotoxine, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Les composés de l'invention constituent des dérivés de la podophyllotoxine, un lignane naturel connu pour son utilité dans le traitement du cancer. D'autres dérivés synthétiques 5 tels que l'étoposide et la téniposide sont utilisés de façon courante comme agents chimiothérapeutique pour le traitement notamment du cancer du poumon à petites cellules. Ces différents composés agissent en inhibant l'activité catalytique de la topoisomérase II en stabilisant le complexe clivable.

Diverses modifications ont été réalisées sur ces dérivés, comme celles décrites dans les 10 demandes de brevet JP 948782, WO 97/13776 et US 3,634,459. Néanmoins, les besoins de la thérapeutique anticancéreuse exigent le développement constant de nouveaux agents antitumoraux et cytotoxiques, dans le but d'obtenir des médicaments à la fois plus actifs, plus solubles et mieux tolérés.

15 Les composés de la présente invention, outre le fait qu'ils soient nouveaux, présentent une activité *in vivo* et *in vitro* surprenante et supérieure à celle observée jusqu'ici. Ainsi, les composés de la présente invention possèdent des propriétés qui les rendent particulièrement utiles pour le traitement des cancers.

Plus particulièrement, la présente invention concerne les composés de formule (I) :



dans laquelle :

R<sub>1</sub> représente un groupement choisi parmi hydrogène, alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, hétéroaryle, hétéroarylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, alkylcarbonyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, arylcarbonyle, arylalkylcarbonyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, alkoxy carbonyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, aryloxycarbonyle, arylalkoxycarbonyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, hétérocycloalkoxycarbonyle, alkylsulfonyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, arylsulfonyle, arylalkylsulfonyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, phosphonique, ou Si(R<sub>a</sub>)<sub>2</sub>R<sub>b</sub> dans laquelle R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, identiques ou différents, représentent chacun un groupement choisi parmi alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié ou aryle,

5

10

Y représente un groupement choisi parmi HN-NH ou N-R<sub>2</sub> dans laquelle :

R<sub>2</sub> représente un groupement choisi parmi hydrogène, alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, alkényle (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, alkynyle (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié ou un groupement de formule -T<sub>1</sub>-R<sub>5</sub> dans laquelle :

15

- T<sub>1</sub> représente un groupement choisi parmi une chaîne alkylène (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifiée, une chaîne alkénylène (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifiée ou une chaîne alkynylène (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifiée,
- R<sub>5</sub> représente un groupement choisi parmi hydroxy, alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, alkylcarbonyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, alkylcarbonyloxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, alkoxy carbonyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, carboxy, halogène, trihalogénométhyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle ou NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub> dans laquelle R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub>, identiques ou différents, représentent chacun un groupement choisi parmi hydrogène ou alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

20

25

R<sub>3</sub> représente un groupement choisi parmi hydrogène, alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, cycloalkyle, cycloalkylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, aryle ou arylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

R<sub>4</sub> représente un groupement choisi parmi hydrogène, alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,

étant entendu que :

\* *par aryle*, on comprend un groupement choisi parmi phényle, biphenyle, naphthyle, dihydronaphthyle, tétrahydronaphthyle, indényle, indanyle, et benzocyclobutyle, chacun de ces groupements comportant éventuellement une ou plusieurs substitutions, identiques ou différentes, choisies parmi halogène, hydroxy, alkyle ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié, alkoxy ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié, cyano, nitro, amino, alkylamino ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié, dialkylamino ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié, carboxy, alkoxycarbonyle ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié, alkylcarbonyloxy ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié, alkylcarbonyle ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié, et aminocarbonyle dans laquelle la partie amino est éventuellement substituée par un ou deux groupements, identiques ou différents, alkyle ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié,

\* *par hétéroaryle*, on comprend un groupement mono- ou bicyclique aromatique ou un groupement bicyclique dont l'un des cycles est aromatique et l'autre cycle est partiellement hydrogéné, de 5 à 12 chaînons, comportant au sein du système cyclique de un à trois hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi oxygène, azote et soufre, ledit groupement hétéroaryle pouvant éventuellement être substitué par un ou plusieurs groupements identiques ou différents, choisis parmi les substituants définis précédemment dans le cas du groupement aryle. Parmi les groupements hétéroaryles, on peut citer à titre non limitatif le groupement pyridyle, pyrrolyle, thiényle, furyle, pyrazinyle, isothiazolyle, thiazolyle, oxazolyle, isoxazolyle, pyrimidinyle, indolyle, benzofuranyle, benzothiényle, quinolyle, isoquinolyle, benzo[1,4]dioxynyle, 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxynyle,

\* *par cycloalkyle*, on comprend un groupement mono- ou bicyclique, saturé ou insaturé mais sans caractère aromatique, comportant de 3 à 12 atomes de carbone, étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène, alkyle ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié, hydroxy, amino, alkylamino ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié et

dialkylamino ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié. Parmi les groupements cycloalkyles, on peut citer à titre non limitatif, le groupement cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle,

5 \* par hétérocycloalkyle, on comprend un cycloalkyle tel que défini précédemment, comportant au sein du système cyclique, de un à deux hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi oxygène et azote, ledit hétérocycloalkyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements identiques ou différents définis précédemment dans le cas du groupement cycloalkyle. Parmi les groupements hétérocycloalkyles, on peut citer à titre non limitatif le groupement pipéridyle, pipérazinyle, morpholyle.

10 Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif, les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléique, citrique, ascorbique, oxalique, méthane sulfonique, camphorique, etc...

15 Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la *tert*-butylamine, etc...

Le substituant  $R_1$  préféré selon l'invention est l'atome d'hydrogène.

Le substituant  $R_3$  préféré selon l'invention est l'atome d'hydrogène.

Le substituant  $R_4$  préféré selon l'invention est l'atome d'hydrogène.

20 D'une façon très avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (I) dans laquelle Y représente un groupement  $HN-NH$  ou  $N-R_2$  dans lequel  $R_2$  représente un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié ou un groupement de formule  $-T_1-R_5-$  dans laquelle  $T_1$  et  $R_5$  sont tels que définis dans la formule (I).

D'une façon particulièrement avantageuse, le groupement  $R_2$  préféré selon l'invention est le

groupement méthyle.

D'une façon intéressante, le groupement  $T_1$  préféré selon l'invention est la chaîne alkylène ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifiée et le groupement  $R_5$  préféré selon l'invention est le groupement aryle.

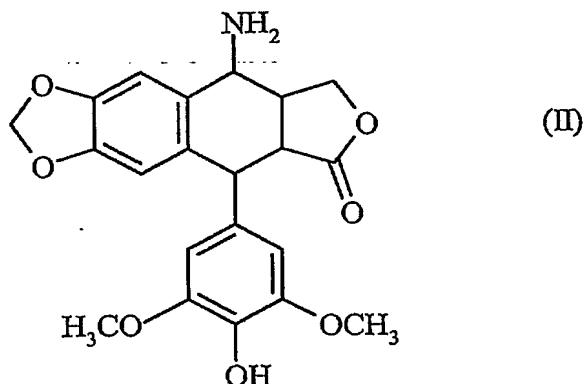
5 D'une façon encore plus intéressante, le groupement  $T_1$  préféré selon l'invention est le groupement méthylène  $-CH_2-$ .

Les composés préférés de l'invention sont le :

- ♦ 3{[(5S,5aS,8aR,9R)-9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1H-pyrrole-2,5-dione ;
- 10 ♦ 3-{[(5S,5aS,8aR,9R)-9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1-benzyl-1H-pyrrole-2,5-dione ;
- 15 ♦ 3-{[(5S,5aS,8aR,9R)-9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1-(4-fluorobenzyl)-1H-pyrrole-2,5-dione ;
- ♦ 3-{[(5S,5aS,8aR,9R)-9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1-[4-(trifluorométhyl)benzyl]-1H-pyrrole-2,5-dione ;
- 20 ♦ N-{4-[3-{[(5S,5aS,5aS,8aR,9R)-9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl]amino}-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl]méthyl]phényl}acétamide.

Les énantiomères, diastéréoisomères ainsi que les sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable des composés préférés de l'invention font partie intégrante de l'invention.

25 La présente invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce qu'on utilise comme produit de départ, un composé de formule (II) :



qui est soumis, en condition basique :

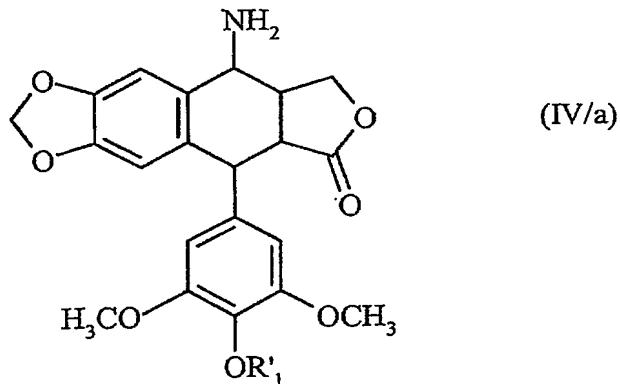
➤ soit à l'action d'un composé de formule (III) :



5 dans laquelle  $R'_1$  représente un groupement choisi parmi alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, hétéroaryle, hétéroarylalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, alkylcarbonyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, arylcarbonyle, arylalkylcarbonyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, alkoxy carbonyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, aryloxycarbonyle, arylalkoxycarbonyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, hétérocycloalkoxycarbonyle, alkylsulfonyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, arylsulfonyle, arylalkylsulfonyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, phosphonique, ou  $Si(R_a)_2R_b$  dans laquelle  $R_a$ ,  $R_b$ , identiques ou différents, représentent chacun un groupement choisi parmi alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié ou aryle,

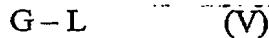
10 et  $X$  représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe partant usuel de la chimie organique, pour conduire aux composés de formule (IV/a) :

15

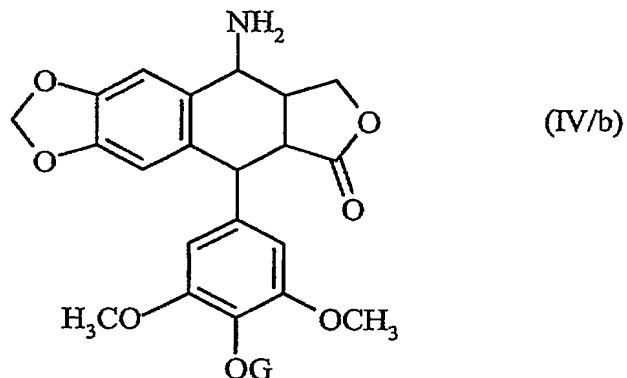


dans laquelle  $R'_1$  est tel que défini précédemment,

➤ soit à l'action d'un composé de formule (V) :

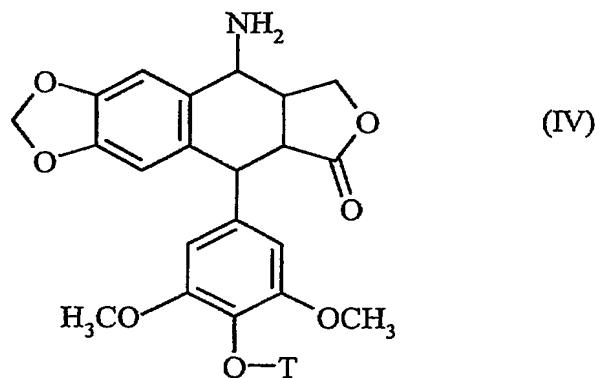


dans laquelle G représente un groupement protecteur classique des fonctions hydroxy et L un groupe partant usuel de la chimie organique, pour conduire aux composés de formule 5 (IV/b) :



dans laquelle G est tel que défini précédemment,

l'ensemble des composés de formule (IV/a) et (IV/b) formant les composés de formule (IV) :



10

dans laquelle T représente un groupement  $R'_1$  ou G tels que définis précédemment,

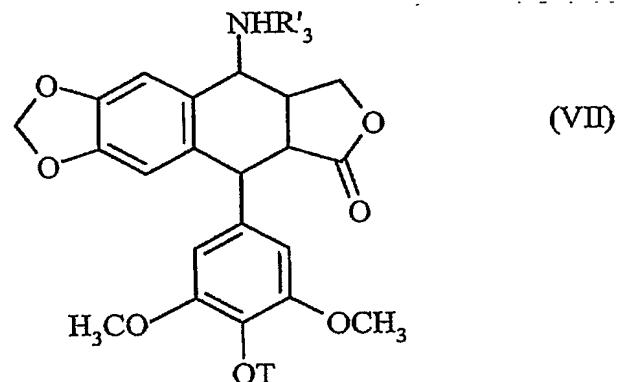
composé de formule (IV), qui est soumis, en condition basique, à l'action d'un composé de formule (VI) :



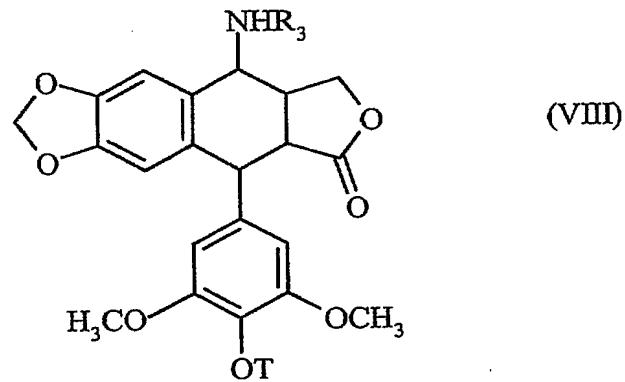
15 dans laquelle  $R'_3$  représente un groupement choisi parmi alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, cycloalkyle, cycloalkylalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, aryle ou arylalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié,

et  $X'$  représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe partant usuel de

la chimie organique, pour conduire aux composés de formule (VII) :

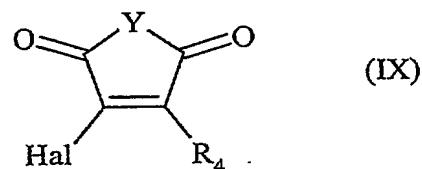


dans laquelle R'3 et T sont tels que définis précédemment,  
l'ensemble des composés de formules (IV) et (VII) formant les composés de formule  
5 (VIII) :

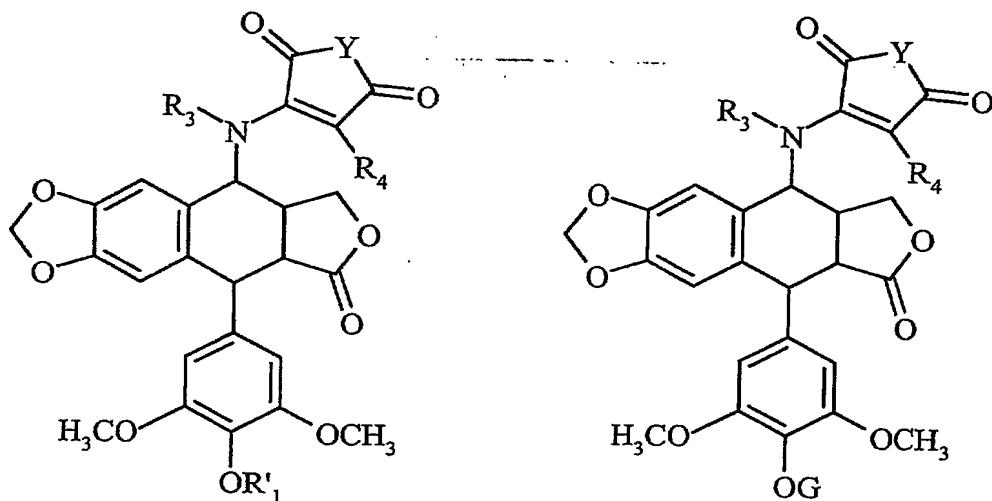


dans laquelle R3 et T sont tels que définis dans la formule (I),

composé de formule (VIII) que l'on traite en milieu basique par un composé de formule  
10 (IX) :



dans laquelle Y et R4 sont tels que définis dans la formule (I),  
et Hal représente un atome d'halogène, pour conduire aux composés de formules (I/a) et  
(I/b), cas particuliers des composés de formule (I), selon que T représente un groupement  
R'1 ou G respectivement :

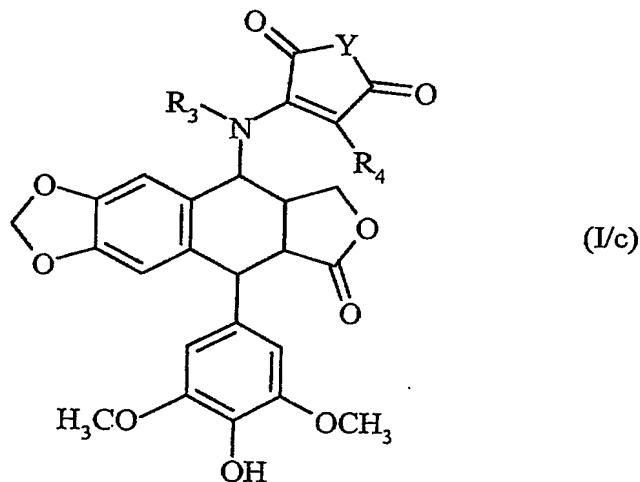


(I/a)

(Vb)

dans laquelle  $R'_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $Y$  et  $G$  sont tels que définis précédemment, composé de formule (I/b) dont on déprotège la fonction hydroxy selon les méthodes classiques de la chimie organique, pour conduire aux composés de formule (I/c), cas particuliers des composés de formule (I) :

## 5 particuliers des composés de formule (I) :



dans laquelle  $R_3$ ,  $R_4$  et  $Y$  sont tels que définis précédemment.

les composés (I/a) à (I/c) formant l'ensemble des composés de l'invention, que l'on purifie, le cas échéant, selon une technique classique de purification, qui peuvent, si on le désire, être séparés en leurs différents isomères optiques selon une technique classique de séparation, et que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Les composés de formule (II), (III), (V), (VI) et (IX) sont soit des composés commerciaux, soit obtenus selon les méthodes classiques de synthèse organique.

5 Les composés de formule (I) présentent des propriétés antitumorales particulièrement intéressantes. Ils ont une excellente cytotoxicité *in vitro* sur des lignées cellulaires, issues de tumeurs murines et humaines, et sont actifs *in vivo*. Les propriétés caractéristiques de ces composés permettent leur utilisation en thérapeutique en tant qu'agents antitumoraux.

10 La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé de formule (I), ses isomères optiques, ou un de ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

15 Parmi les compositions selon l'invention, il sera cité plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale (intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée), per- ou transcutanée, nasale, rectale, perlinguale, oculaire ou respiratoire, et notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les capsules, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les préparations injectables ou buvables, les aérosols, les gouttes oculaires ou nasales, etc...

20 La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature et la sévérité de l'affection, et la prise de traitements éventuels associés et s'échelonne de 0,5 mg à 500 mg en une ou plusieurs prises par jour.

Les exemples suivants illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon. Les produits de départ utilisés sont des produits connus ou préparés selon des modes opératoires connus.

**PREPARATION 1 :**

25 (5R,5aR,8aS,9S)-9-amino-5-(4-{{[tert-butyl(diméthyl)silyl]oxy}-3,5-diméthoxyphényl)-5,8,8a,9-tétrahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-6(5a*H*)-one

Une solution de 63,4 mmol de (5R,5aR,8aS,9S)-9-amino-5-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-5,8,8a,9-tétrahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-6(5aH)-one, 111,8 mmol de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle et 510 mmol d'imidazole dans 1,6 l de diméthylformamide anhydre est agitée pendant 20 heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est ensuite lavé avec 2 l d'eau puis 1 l d'éther. La phase éthérée est alors décantée et la phase aqueuse extraite avec de l'éther. Les phases organiques sont ensuite séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit attendu est obtenu par recristallisation dans un mélange benzène/heptane.

5

**Point de fusion : 236-238°C**

10

**Spectrométrie de masse (IC/NH<sub>3</sub>) : m/z = 514 [M+H]<sup>+</sup>, 531 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>**

**PREPARATION 2 :**

**3-Bromo-1-méthyl-1*H*-pyrrole-2,5-dione**

15

Une solution de 15 mmol de 3-bromo-2,5-furanedione et de 15 mmol de méthylamine à 40 % dans l'eau, dans 300 ml d'acide acétique glacial est porté sous reflux pendant 16 heures. Après avoir laissé revenir le mélange réactionnel à température ambiante, 20 ml d'anhydride acétique sont ajoutés. Le milieu réactionnel est à nouveau porté au reflux sous agitation pendant 4 heures avant d'évaporer les solvants sous pression réduite. Le produit attendu est obtenu après purification par chromatographie sur gel de silice (heptane/acétate d'éthyle : 1/1) et recristallisation dans l'éthanol.

20

**Point de fusion : 88-89°C**

**Spectrométrie de masse (IC/NH<sub>3</sub>) : m/z = 207, 209 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>**

**PREPARATION 3 :**

**3-Bromo-1-benzyl-1*H*-pyrrole-2,5-dione**

25

A une solution de 87,3 mmol de benzylamine dans 345 ml d'acide acétique glacial sont ajoutées 87,3 mmol de 3-bromo-2,5-furanedione. L'ensemble est porté sous reflux pendant 16 heures sous atmosphère d'argon. Le mélange réactionnel est évaporé sous pression réduite après retour à température ambiante. Le résidu obtenu est repris avec 310 ml

d'acide acétique auquel sont ajoutés 62,3 mmol d'acétate de sodium. L'ensemble est à nouveau porté sous reflux pendant 2 heures. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est lavé avec 1 l d'eau et 500 ml d'éther. La phase aqueuse est ensuite extraite avec de l'éther. Les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium (2 x 300 ml), de l'eau (2 x 500 ml), séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane) permet d'isoler le produit attendu.

5 **Spectrométrie de masse (IC/NH<sub>3</sub>) : m/z = 283, 29 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>**

**PREPARATION 4 :**

10 **3-Bromo-1-(4-fluorobenzyl)-1*H*-pyrrole-2,5-dione**

Ce produit est obtenu selon le procédé de la préparation 3 en utilisant la 4-fluorobenzylamine à la place de la benzylamine.

**PREPARATION 5 :**

**3-Bromo-1-[(4-trifluorométhyl)benzyl]-1*H*-pyrrole-2,5-dione**

15 Ce produit est obtenu selon le procédé de la préparation 3 en utilisant la 4-trifluorométhylbenzylamine à la place de la benzylamine.

**PREPARATION 6 :**

**3-Bromo-1-[(4-acétamido)benzyl]-1*H*-pyrrole-2,5-dione**

20 Ce produit est obtenu selon le procédé de la préparation 3 en utilisant la 4-acétamidobenzylamine à la place de la benzylamine.

**PREPARATION 7 :**

**3-Bromo-1-[2-hydroxy-1-(hydroxyméthyl)éthyl]-1*H*-pyrrole-2,5-dione**

Ce produit est obtenu selon le procédé de la préparation 3 en utilisant le 2-amino-1,3-propanediol à la place de la benzylamine.

**PREPARATION 8 :**

**Acide (3-bromo-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)acétique**

Ce produit est obtenu selon le procédé de la préparation 3 en utilisant la glycine à la place de la benzylamine.

5 **Point de fusion :** 153-155°C

**Spectrométrie de masse (IC/NH<sub>3</sub>) :** m/z = 251,25 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

**PREPARATION 9 :**

**Acétate de (3-bromo-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)-méthyle**

Ce produit est obtenu selon le procédé de la préparation 3 en utilisant la glycine méthyl ester à la place de la benzylamine.

**PREPARATION 10 :**

**Acide 6-(3-bromo-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)hexanoïque**

Ce produit est obtenu selon le procédé de la préparation 3 en utilisant l'acide 6-aminohexanoïque à la place de la benzylamine.

15 **Point de fusion :** 98-100°C

**Spectrométrie de masse (IC/NH<sub>3</sub>) :** m/z = 307,31 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

**PREPARATION 11 :**

**3-Bromo-1-butyl-1*H*-pyrrole-2,5-dione**

Ce produit est obtenu selon le procédé de la préparation 3 en utilisant la butylamine à la place de la benzylamine.

**Spectrométrie de masse (IC/NH<sub>3</sub>) :** m/z = 249,25 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

**PREPARATION 12 :**

**(5*R*,5*aR*,8*aS*,9*S*)-9-Amino-5-(3,4,5-triméthoxyphényl)-5,8,8*a*,9-tétrahydrofuro[3',4':6,7]-naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-6(5*aH*)-one**

Ce produit est obtenu selon le procédé de la préparation 1 en utilisant l'iodométhane à la place du chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle.

**PREPARATION 13 :**

**3-Bromo-1,4-diméthyl-1*H*-pyrrole-2,5-dione**

5 Ce produit est obtenu selon le procédé de la préparation 2 en utilisant le 3-bromo-4-méthyl-2,5-furanedione à la place du 3-bromo-2,5-furanedione.

**PREPARATION 14 :**

**(5*R*,5*aR*,8*aS*,9*S*)-5-(4-{{[*tert*-Butyl](diméthyl)silyl]oxy}-3,5-diméthoxyphényl)-9-(méthylamino)-5,8,8*a*,9-tetrahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-6(5*aH*)-one**

Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 1 en utilisant l'iodométhane à la place du composé de la préparation 2.

**PREPARATION 15 :**

**3-Bromo-1-(2-hydroxyéthyl)-1*H*-pyrrole-2,5-dione**

15 Ce produit est obtenu selon le procédé de la préparation 3 en utilisant l'éthanolamine à la place de la benzylamine.

**PREPARATION 16 :**

**3-Bromo-1-(2-méthoxyéthyl)-1*H*-pyrrole-2,5-dione**

20 Ce produit est obtenu selon le procédé de la préparation 3 en utilisant la 2-méthoxyéthylamine à la place de la benzylamine.

**PREPARATION 17 :**

**1-Allyl-3-bromo-1*H*-pyrrole-2,5-dione**

Ce produit est obtenu selon le procédé de la préparation 3 en utilisant l'allylamine à la place de la benzylamine.

**PREPARATION 18 :**

**3-Bromo-1-[2-(1-pipéridinyl)éthyl]-1*H*-pyrrole-2,5-dione**

5 Ce produit est obtenu selon le procédé de la préparation 3 en utilisant la 2-(1-pipéridinyl)éthylamine à la place de la benzylamine.

**PREPARATION 19 :**

**3-Bromo-1-[2-(4-morpholinyl)éthyl]-1*H*-pyrrole-2,5-dione**

10 Ce produit est obtenu selon le procédé de la préparation 3 en utilisant la 2-(4-morpholinyl)éthylamine à la place de la benzylamine.

**PREPARATION 20 :**

**4-Bromo-1,2-dihydro-3,6-pyridazinedione**

Ce produit est obtenu selon le procédé de la préparation 3 en utilisant l'hydrate d'hydrazine à la place de la benzylamine.

15 **Point de fusion :** 274-276°C

**Spectrométrie de masse (IC/NH<sub>3</sub>) :** m/z = 208,21 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

**EXEMPLE 1 :**

3-[(5*S*,5*a**S*,8*a**R*,9*R*)-9-(4-{{[tert-butyl(diméthyl)silyl]oxy}-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,*S**a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1-méthyl-1*H*-pyrrole-2,5-dione

20 A une solution de 4 mmol du composé de la préparation 2 et de 3,6 mmol du composé de la préparation 1 dans 50 ml de diméthylformamide anhydre sous atmosphère inerte, sont ajoutées 4,4 mmol de triéthylamine. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 24 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est

repris dans un mélange d'eau (120 ml) et de dichlorométhane (200 ml). La phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (3 x 40 ml). Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/acétone : 95/5) permet d'isoler le produit attendu.

5 Spectrométrie de masse (IC/NH<sub>3</sub>) : m/z = 640 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

**EXEMPLE 2 :**

3-[(5S,5aS,8aR,9R)-9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl]amino]-1-méthyl-1*H*-pyrrole-2,5-dione

10 A une solution de 1,34 mmol du composé de l'exemple 1 dissous dans 125 ml de méthanol, sont ajoutées 8 g de résine Dowex (50 x 2 - 200) préalablement rincée avec de l'eau puis du méthanol. Le mélange réactionnel est agité pendant 18 heures, puis filtré et rincé à l'acétone. Les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le produit attendu est obtenu après purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/acétone : 9/1) et 15 recristallisation dans un mélange benzène/heptane.

Point de fusion : 238-241°C

Spectrométrie de masse (IC/NH<sub>3</sub>) : m/z = 526 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

**EXEMPLE 3 :**

3-[(5S,5aS,8aR,9R)-9-(4-{{[tert-butyl(diméthyl)silyl]oxy}-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl]amino]-1-benzyl-1*H*-pyrrole-2,5-dione

Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 1 en utilisant le composé de la préparation 3 à la place du composé de la préparation 2.

Spectrométrie de masse (IC/NH<sub>3</sub>) : m/z = 715 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

25 **EXEMPLE 4 :**

3-[(5S,5aS,8aR,9R)-9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl]amino]-1-benzyl-1*H*-pyrrole-

**2,5-dione**

Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 2 en utilisant le composé de l'exemple 3.

**Point de fusion : 220-223°C**

5 **Spectrométrie de masse (IC/NH<sub>3</sub>) : m/z = 602 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>**

**EXAMPLE 5 :**

3-{|(5*S*,5*aS*,8*aR*,9*R*)-9-(4-{{[tert-Butyl(diméthyl)silyl]oxy}-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1-(4-fluorobenzyl)-1*H*-pyrrole-2,5-dione

10 Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 1 en utilisant le composé de la préparation 4 à la place du composé de la préparation 2.

**Point de fusion : 182-184°C**

**Spectrométrie de masse (IC/NH<sub>3</sub>) : m/z = 734 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>**

**EXAMPLE 6 :**

15 3-{|(5*S*,5*aS*,8*aR*,9*R*)-9-(4-Hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]-amino}-1-(4-fluorobenzyl)-1*H*-pyrrole-2,5-dione

Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 2 en utilisant le composé de l'exemple 5.

20 **Point de fusion : 214-216°C**

**Spectrométrie de masse (IC/NH<sub>3</sub>) : m/z = 620 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>**

**EXAMPLE 7 :**

25 3-{|(5*S*,5*aS*,8*aR*,9*R*)-9-(4-{{[tert-Butyl(diméthyl)silyl]oxy}-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1-[4-(trifluorométhyl)benzyl]-1*H*-pyrrole-2,5-dione

Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 1 en utilisant le composé de la

préparation 5 à la place du composé de la préparation 2.

Point de fusion : 180-182°C

Spectrométrie de masse (IC/NH<sub>3</sub>) : m/z = 784 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

EXAMPLE 8 :

5 3-{{[(5*S*,5*a**S*,8*a**R*,9*R*)-9-(4-Hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-  
hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]-amino}-1-[4-  
(trifluorométhyl)benzyl]-1*H*-pyrrole-2,5-dione

Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 2 en utilisant le composé de l'exemple 7.

10 Point de fusion : 184-186°C

Spectrométrie de masse (IC/NH<sub>3</sub>) : m/z = 670 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

EXAMPLE 9 :

15 *N*-{4-[(3-{{[(5*S*,5*a**S*,8*a**R*,9*R*)-9-(4-[*tert*-Butyl(diméthyl)silyl]oxy}-3,5-  
diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro-[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]-  
dioxol-5-yl]amino}-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)méthyl]phényl}-acétamide

Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 1 en utilisant le composé de la préparation 6 à la place du composé de la préparation 2.

Point de fusion : 177-179°C

Spectrométrie de masse (IC/NH<sub>3</sub>) : m/z = 773 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

20 EXAMPLE 10 :

25 *N*-{4-[(3-{{[(5*S*,5*a**S*,8*a**R*,9*R*)-9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-  
hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]-amino}-2,5-dioxo-2,5-  
dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)méthyl]phényl}-acétamide

Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 2 en utilisant le composé de l'exemple 9.

25 Point de fusion : 200-204°C (décomposition)

Spectrométrie de masse (IC/NH<sub>3</sub>) : m/z = 659 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

**EXAMPLE 11 :**

3-{{(5S,5aS,8aR,9R)-9-(4-{{tert-butyl(diméthyl)silyl}oxy}-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1-[2-hydroxy-1-(hydroxyméthyl)éthyl]-1*H*-pyrrole-2,5-dione

5 Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 1 en utilisant le composé de la préparation 7 à la place du composé de la préparation 2.

**EXAMPLE 12 :**

3-{{(5S,5aS,8aR,9R)-9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1-[2-hydroxy-1-(hydroxyméthyl)éthyl]-1*H*-pyrrole-2,5-dione

10 Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 2 en utilisant le composé de l'exemple 11.

**EXAMPLE 13 :**

15 Acide (3-{{(5S,5aS,8aR,9R)-9-(4-{{tert-butyl(diméthyl)silyl}oxy}-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl]amino}-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)acétique

Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 1 en utilisant le composé de la préparation 8 à la place du composé de la préparation 2.

**EXAMPLE 14 :**

20 Acide (3-{{(5S,5aS,8aR,9R)-9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl]amino}-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)acétique

Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 2 en utilisant le composé de l'exemple 13.

**EXAMPLE 15 :**

Acétate de (3-<{[(5S,5aS,8aR,9R)-9-(4-<{[tert-butyl(diméthyl)silyl]oxy}-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl]amino}-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl) méthyle

5 Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 1 en utilisant le composé de la préparation 9 à la place du composé de la préparation 2.

**EXAMPLE 16 :**

Acétate de (3-<{[(5S,5aS,8aR,9R)-9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl]amino}-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl) méthyle

10 Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 2 en utilisant le composé de l'exemple 15.

**EXAMPLE 17 :**

Acide 6-(3-<{[(5S,5aS,8aR,9R)-9-(4-<{[tert-butyl(diméthyl)silyl]oxy}-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl]amino}-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)hexanoïque

15 Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 1 en utilisant le composé de la préparation 10 à la place du composé de la préparation 2.

**EXAMPLE 18 :**

20 Acide 6-(3-<{[(5S,5aS,8aR,9R)-9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl]amino}-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)hexanoïque

Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 2 en utilisant le composé de l'exemple 17.

**EXEMPLE 19 :**

3-<{[(5*S*,5*a**S*,8*a**R*,9*R*)-9-(4-<{[tert-butyl(diméthyl)silyl]oxy}-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1-butyl-1*H*-pyrrole-2,5-dione

5 Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 1 en utilisant le composé de la préparation 11 à la place du composé de la préparation 2.

**EXEMPLE 20 :**

3-<{[(5*S*,5*a**S*,8*a**R*,9*R*)-9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1-butyl-1*H*-pyrrole-10 2,5-dione

Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 2 en utilisant le composé de l'exemple 19.

**EXEMPLE 21 :**

3-<{[(5*S*,5*a**S*,8*a**R*,9*R*)-8-oxo-9-(3,4,5-triméthoxyphényl)-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[15 3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1-méthyl-1*H*-pyrrole-2,5-dione

Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 1 en utilisant le composé de la préparation 12 à la place du composé de la préparation 1.

**EXEMPLE 22 :**

3-<{[(5*S*,5*a**S*,8*a**R*,9*R*)-9-(4-<{[tert-butyl(diméthyl)silyl]oxy}-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1,4-diméthyl-1*H*-pyrrole-2,5-dione

Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 1 en utilisant le composé de la préparation 13 à la place du composé de la préparation 2.

**EXAMPLE 23 :**

3- $\{(5S,5aS,8aR,9R)-9-(4\text{-hydroxy-3,5\text{-diméthoxyphényl})-8\text{-oxo-5,5a,6,8,8a,9\text{-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-}d\text{][1,3]dioxol-5-yl]amino}\}-1,4\text{-diméthyl-1}H\text{-pyrrole-2,5-dione}$

5 Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 2 en utilisant le composé de l'exemple 22.

**EXAMPLE 24 :**

3- $\{[(5S,5aS,8aR,9R)-9-(4\text{-\{[}tert\text{-butyl(diméthyl)silyl]oxy\}-3,5\text{-diméthoxyphényl})-8\text{-oxo-5,5a,6,8,8a,9\text{-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-}d\text{][1,3]dioxol-5-yl](méthyl)amino}\}-1\text{-méthyl-1}H\text{-pyrrole-2,5-dione}$

10

Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 1 en utilisant le composé de la préparation 14 à la place du composé de la préparation 1.

**EXAMPLE 25 :**

3- $\{[(5S,5aS,8aR,9R)-9-(4\text{-hydroxy-3,5\text{-diméthoxyphényl})-8\text{-oxo-5,5a,6,8,8a,9\text{-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-}d\text{][1,3]dioxol-5-yl](méthyl)amino}\}-1\text{-méthyl-1}H\text{-pyrrole-2,5-dione}$

15

Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 2 en utilisant le composé de l'exemple 24.

**EXAMPLE 26 :**

3- $\{[(5S,5aS,8aR,9R)-9-(4\text{-\{[}tert\text{-butyl(diméthyl)silyl]oxy\}-3,5\text{-diméthoxyphényl})-8\text{-oxo-5,5a,6,8,8a,9\text{-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-}d\text{][1,3]dioxol-5-yl]amino}\}-1\text{-(2\text{-hydroxyéthyl)-1}H\text{-pyrrole-2,5-dione}}$

20

Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 1 en utilisant le composé de la préparation 15 à la place du composé de la préparation 2.

**EXAMPLE 27 :**

3-<{[(5*S*,5*a**S*,8*a**R*,9*R*)-9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1-(2-hydroxyéthyl)-1*H*-pyrrole-2,5-dione

5 Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 2 en utilisant le composé de l'exemple 26.

**EXAMPLE 28 :**

3-<{[(5*S*,5*a**S*,8*a**R*,9*R*)-9-(4-<{[tert-butyl(diméthyl)silyl]oxy}-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1-(2-méthoxyéthyl)-1*H*-pyrrole-2,5-dione

10 Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 1 en utilisant le composé de la préparation 16 à la place du composé de la préparation 2.

**EXAMPLE 29 :**

3-<{[(5*S*,5*a**S*,8*a**R*,9*R*)-9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1-(2-méthoxyéthyl)-1*H*-pyrrole-2,5-dione

15 Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 2 en utilisant le composé de l'exemple 28.

**EXAMPLE 30 :**

20 3-<{[(5*S*,5*a**S*,8*a**R*,9*R*)-9-(4-<{[tert-butyl(diméthyl)silyl]oxy}-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1-allyl-1*H*-pyrrole-2,5-dione

Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 1 en utilisant le composé de la préparation 17 à la place du composé de la préparation 2.

**EXAMPLE 31 :**

3-<{[(5*S*,5*a**S*,8*a**R*,9*R*)-9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1-allyl-1*H*-pyrrole-2,5-dione

5 Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 2 en utilisant le composé de l'exemple 30.

**EXAMPLE 32 :**

3-<{[(5*S*,5*a**S*,8*a**R*,9*R*)-9-(4-<{[tert-butyl(diméthyl)silyl]oxy}-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1-[2-(1-pipéridinyl)éthyl]-1*H*-pyrrole-2,5-dione

10

Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 1 en utilisant le composé de la préparation 18 à la place du composé de la préparation 2.

**EXAMPLE 33 :**

3-<{[(5*S*,5*a**S*,8*a**R*,9*R*)-9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1-[2-(1-pipéridinyl)éthyl]-1*H*-pyrrole-2,5-dione

15

Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 2 en utilisant le composé de l'exemple 32.

**EXAMPLE 34 :**

3-<{[(5*S*,5*a**S*,8*a**R*,9*R*)-9-(4-<{[tert-butyl(diméthyl)silyl]oxy}-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1-[2-(4-morpholinyl)éthyl]-1*H*-pyrrole-2,5-dione

20

Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 1 en utilisant le composé de la préparation 19 à la place du composé de la préparation 2.

**EXAMPLE 35 :**

3-<{[(5*S*,5*aS*,8*aR*,9*R*)-9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1-[2-(4-morpholinyl)éthyl]-1*H*-pyrrole-2,5-dione

5 Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 2 en utilisant le composé de l'exemple 34.

**EXAMPLE 36 :**

4-<{[(5*S*,5*aS*,8*aR*,9*R*)-9-(4-<{[tert-butyl(diméthyl)silyl]oxy}-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1,2-dihydro-3,6-pyridazinedione

10

Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 1 en utilisant le composé de la préparation 20 à la place du composé de la préparation 2.

**EXAMPLE 37 :**

4-<{[(5*S*,5*aS*,8*aR*,9*R*)-9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1,2-dihydro-3,6-pyridazinedione

15

Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 2 en utilisant le composé de l'exemple 36.

**ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES COMPOSES DE L'INVENTION**

20

**EXAMPLE 38 : Activité in vitro**

Le leucémie murine L1210 a été utilisée in vitro. Les cellules sont cultivées dans du milieu de culture RPMI 1640 complet contenant 10 % de sérum de veau foetal, 2 mM de glutamine, 50 U/ml de pénicilline, 50 µg/ml de streptomycine et 10 mM d'Hepes, pH : 7,4. Les cellules sont réparties dans des microplaques et exposées aux composés cytotoxiques

pendant 4 temps de doublement, soit 48 heures. Le nombre de cellules viables est ensuite quantifié par un essai colorimétrique, le Microculture Tetrazolium Assay (J. Carmichael et al., *Cancer Res.* ; 47, 936-942, (1987)). Les résultats sont exprimés en IC<sub>50</sub>, concentration en cytotoxique qui inhibe à 50 % la prolifération des cellules traitées.

5 Lors de ce test, les composés des exemples 2 et 4 présentent une IC<sub>50</sub> de 54 nM et 29 nM respectivement.

**EXEMPLE 39 : Action sur le cycle cellulaire**

10 Les cellules L1210 sont incubées pendant 21 heures à 37°C en présence de différentes concentrations en produits testés. Les cellules sont ensuite fixées par de l'éthanol à 70 % (v/v), lavées deux fois dans du PBS et incubées 30 minutes à 20°C dans du PBS contenant 100 µg/ml de RNase et 50 µg/ml d'iodure de propidium. Les résultats sont exprimés en pourcentage des cellules accumulées en phase G2+M après 21 heures par rapport au témoin (témoin : 20 %). Les composés des exemples 2 et 4 induisent une accumulation à 15 70 % et 81 % respectivement des cellules en phase G2+M après 21 heures à une concentration de 250 nM.

**EXEMPLE 40 : Activité in vivo**

\* *Activité antitumorale des composés sur la leucémie P388 :*

20 La lignée P388 (leucémie murine) a été fournie par le National Cancer Institute (Frederick, USA). Les cellules tumorales (10<sup>6</sup> celules) ont été inoculées au jour 0 dans la cavité péritonéale de souris BDF1 femelles (Iffa-Credo, France) pesant de 18 à 20 g (groupes de 6 animaux). Les produits ont été administrés au jour 1 par voie intraveineuse.

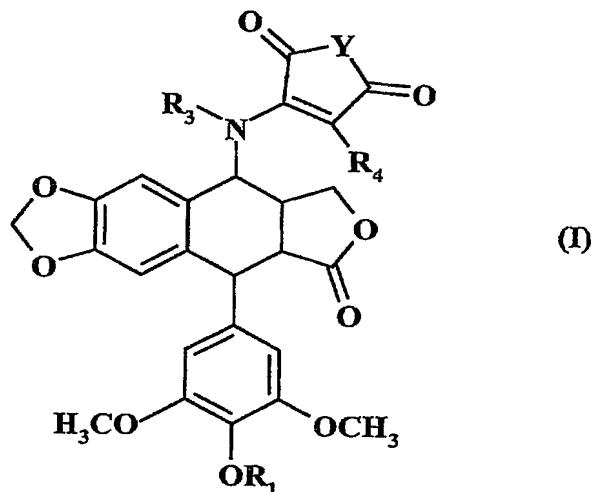
L'activité antitumorale est exprimée en % de T/C :

$$\% \text{ T/C} = \frac{\text{Temps de survie médian des animaux traités}}{\text{Temps de survie médian des animaux contrôles}} \times 100$$

25 A titre indicatif, le composé de l'exemple 2 est actif sur la leucémie P388 et il induit un T/C de > 575 % à 50 mg/kg, avec 50 % des animaux survivants au jour 60.

REVENDICATIONS

1- Composés de formule (I) :



dans laquelle :

5 R<sub>1</sub> représente un groupement choisi parmi hydrogène, alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, hétéroaryle, hétéroarylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, alkylcarbonyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, arylcarbonyle, arylalkylcarbonyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, alkoxycarbonyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, aryloxycarbonyle, arylalkoxycarbonyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, hétérocycloalkoxycarbonyle, alkylsulfonyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, arylsulfonyle, arylalkylsulfonyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, phosphonique, ou Si(R<sub>a</sub>)<sub>2</sub>R<sub>b</sub> dans laquelle R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, identiques ou différents, représentent chacun un groupement choisi parmi alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié ou aryle,

10

Y représente un groupement choisi parmi HN-NH ou N-R<sub>2</sub> dans laquelle :

15 R<sub>2</sub> représente un groupement choisi parmi hydrogène, alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, alkényle (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, alkynyle (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié ou un groupement de formule -T<sub>1</sub>-R<sub>5</sub> dans laquelle :



\* *par hétéroaryle*, on comprend un groupement mono- ou bicyclique aromatique ou un groupement bicyclique dont l'un des cycles est aromatique et l'autre cycle est partiellement hydrogéné, de 5 à 12 chaînons, comportant au sein du système cyclique de un à trois hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi oxygène, azote et soufre, ledit groupement hétéroaryle pouvant éventuellement être substitué par un ou plusieurs groupements identiques ou différents, choisis parmi les substituants définis précédemment dans le cas du groupement aryle. Parmi les groupements hétéroaryles, on peut citer à titre non limitatif le groupement pyridyle, pyrrolyle, thiényle, furyle, pyrazinyle, isothiazolyle, thiazolyle, oxazolyle, isoxazolyle, pyrimidinyle, indolyle, 10 benzofuranyle, benzothiényle, quinolyle, isoquinolyle, benzo[1,4]dioxynyle, 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxynyle,

\* *par cycloalkyle*, on comprend un groupement mono- ou bicyclique, saturé ou insaturé mais sans caractère aromatique, comportant de 3 à 12 atomes de carbone, étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène, alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, hydroxy, amino, alkylamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié et dialkylamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié. Parmi les groupements cycloalkyles, on peut citer à titre non limitatif, le groupement cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle,

\* *par hétérocycloalkyle*, on comprend un cycloalkyle tel que défini précédemment, comportant au sein du système cyclique, de un à deux hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi oxygène et azote, ledit hétérocycloalkyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements identiques ou différents définis précédemment dans le cas du groupement cycloalkyle. Parmi les groupements hétérocycloalkyles, on peut citer à titre non limitatif le groupement pipéridyle, pipérazinyle, morpholyle.

2- Composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisés en ce que R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

3- Composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisés en ce que  $R_3$  représente un atome d'hydrogène, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

5 4- Composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisés en ce que  $R_4$  représente un atome d'hydrogène, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

10 5- Composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisés en ce que  $Y$  représente un groupement  $HN-NH$  ou  $N-R_2$  dans lequel  $R_2$  représente un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié ou un groupement de formule  $-T_1-R_5-$  dans laquelle  $T_1$  et  $R_5$  sont tels que définis dans la formule (I), leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

6- Composés de formule (I) selon la revendication 5 caractérisés en ce que  $R_2$  représente un groupement méthyle, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

15 7- Composés de formule (I) selon la revendication 5 caractérisés en ce que  $T_1$  représente une chaîne alkylène ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifiée, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

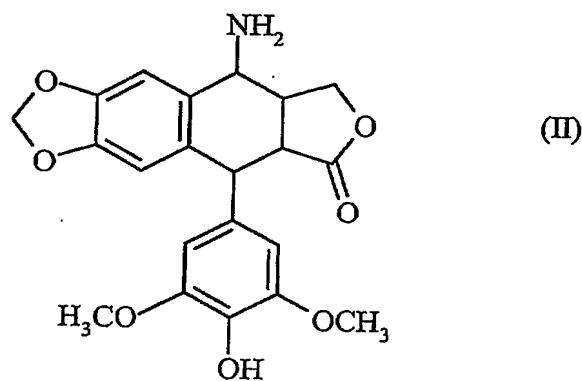
20 8- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 5 ou 7 caractérisés en ce que  $T_1$  représente un groupement méthylène  $-CH_2-$ , leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

9- Composés de formule (I) selon la revendication 5 caractérisés en ce que  $R_5$  représente un groupement aryle, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

25 10- Composés de formule (I) selon la revendication 1 qui sont le :

- ◆ 3-[(5S,5aS,8aR,9R)-9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl]amino]-1*H*-pyrrole-2,5-dione ;
- ◆ 3-[(5S,5aS,8aR,9R)-9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl]amino]-1-benzyl-1*H*-pyrrole-2,5-dione ;
- ◆ 3-[(5S,5aS,8aR,9R)-9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl]amino]-1-(4-fluorobenzyl)-1*H*-pyrrole-2,5-dione ;
- ◆ 3-[(5S,5aS,8aR,9R)-9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl]amino]-1-[4-(trifluorométhyl)benzyl]-1*H*-pyrrole-2,5-dione ;
- ◆ *N*-{4-[(3-[(5S,5aS,5aS,8aR,9R)-9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl]amino]-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)méthyl}phényl}acétamide.

15 **11**- Procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce qu'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :



qui est soumis, en condition basique :

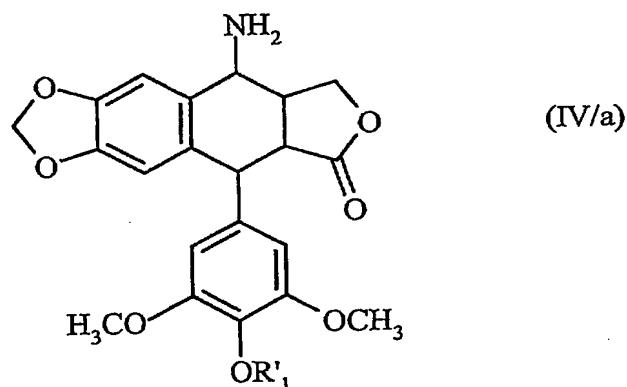
➤ soit à l'action d'un composé de formule (III) :



dans laquelle  $R'_1$  représente un groupement choisi parmi alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, hétéroaryle, hétéroarylalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire

ou ramifié, alkylcarbonyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, arylcarbonyle, arylalkylcarbonyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, alkoxy carbonyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, aryloxycarbonyle, arylalkoxycarbonyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, hétérocycloalkoxycarbonyle, alkylsulfonyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, arylsulfonyle, arylalkylsulfonyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, phosphonique, ou  $Si(R_a)_2R_b$  dans laquelle  $R_a$ ,  $R_b$ , identiques ou différents, représentent chacun un groupement choisi parmi alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié ou aryle,

5 et X représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe partant usuel de la chimie organique, pour conduire aux composés de formule (IV/a) :



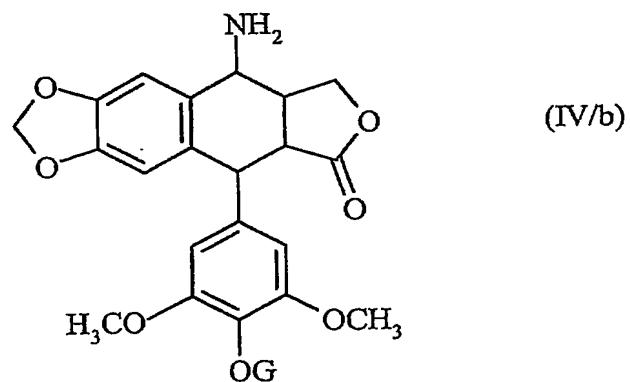
10

dans laquelle  $R'_1$  est tel que défini précédemment,

➤ soit à l'action d'un composé de formule (V) :

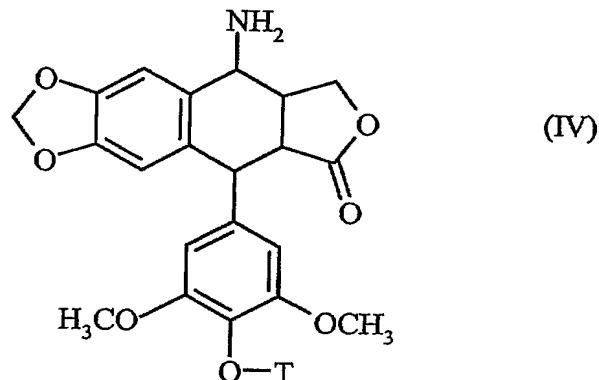


15 dans laquelle G représente un groupement protecteur classique des fonctions hydroxy et L un groupe partant usuel de la chimie organique, pour conduire aux composés de formule (IV/b) :



dans laquelle G est tel que défini précédemment,

l'ensemble des composés de formule (IV/a) et (IV/b) formant les composés de formule (IV) :



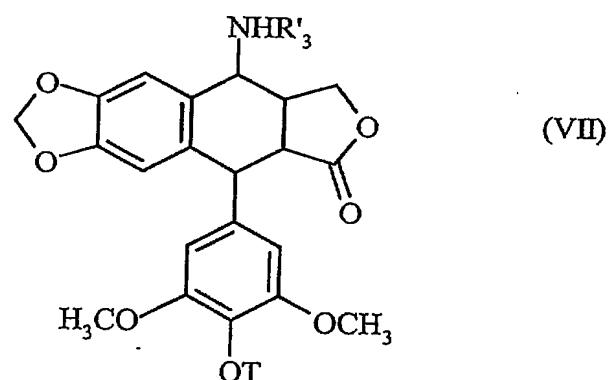
dans laquelle T représente un groupement R'<sub>1</sub> ou G tels que définis précédemment,

5      composé de formule (IV), qui est soumis, en condition basique, à l'action d'un composé de formule (VI) :



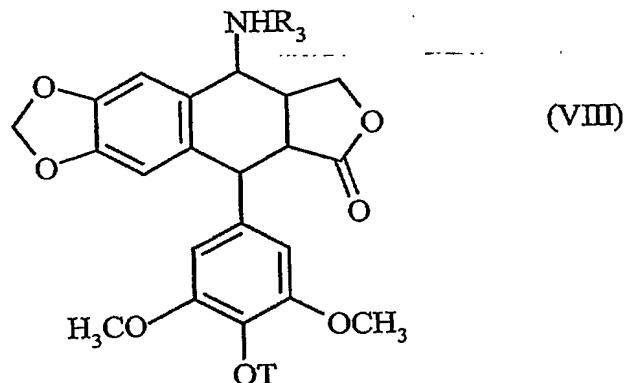
10      dans laquelle R'<sub>3</sub> représente un groupement choisi parmi alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, cycloalkyle, cycloalkylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, aryle ou arylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

et X' représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe partant usuel de la chimie organique, pour conduire aux composés de formule (VII) :



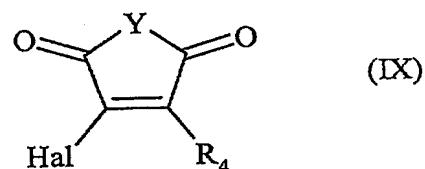
15      dans laquelle R'<sub>3</sub> et T sont tels que définis précédemment,

l'ensemble des composés de formules (IV) et (VII) formant les composés de formule (VIII) :



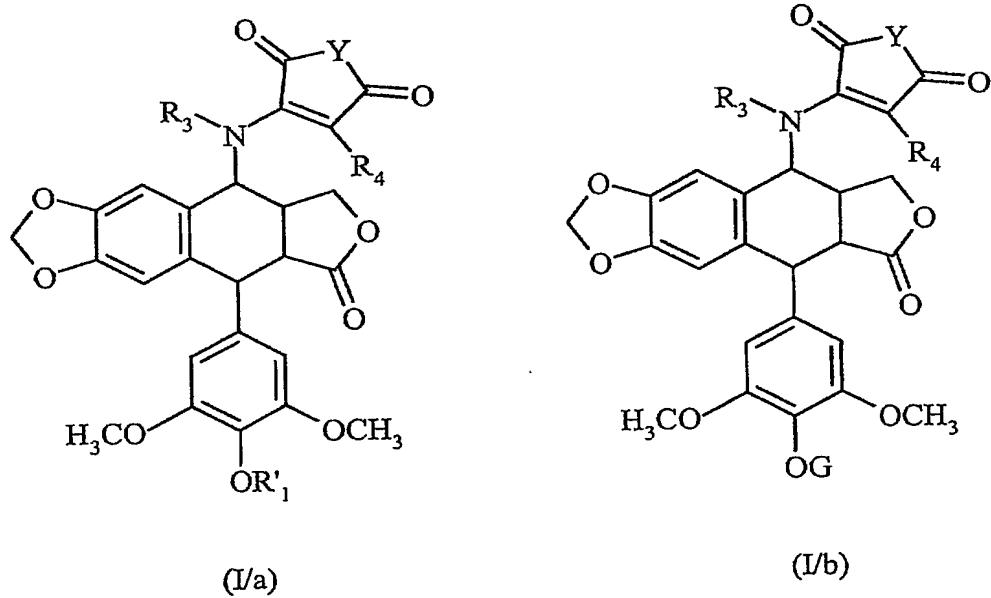
dans laquelle  $R_3$  et  $T$  sont tels que définis dans la formule (I),

composé de formule (VIII) que l'on traite en milieu basique par un composé de formule (IX) :



5

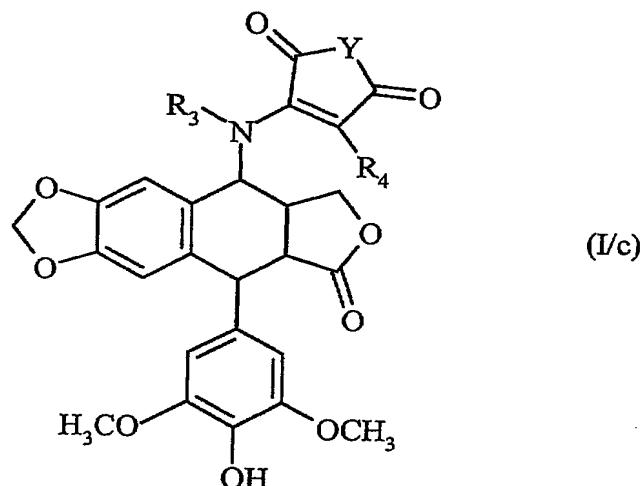
dans laquelle Y et R<sub>4</sub> sont tels que définis dans la formule (I), et Hal représente un atome d'halogène, pour conduire aux composés de formules (I/a) et (I/b), cas particuliers des composés de formule (I), selon que T représente un groupement R'<sub>1</sub> ou G respectivement :



10

dans laquelle  $R'_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $Y$  et  $G$  sont tels que définis précédemment,

composé de formule (I/b) dont on déprotège la fonction hydroxy selon les méthodes classiques de la chimie organique, pour conduire aux composés de formule (I/c), cas particuliers des composés de formule (I) :



5 dans laquelle R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et Y sont tels que définis précédemment,

les composés (I/a) à (I/c) formant l'ensemble des composés de l'invention, que l'on purifie, le cas échéant, selon une technique classique de purification, qui peuvent, si on le désire, être séparés en leurs différents isomères optiques selon une technique classique de séparation, et que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide ou à 10 une base pharmaceutiquement acceptable.

**12-** Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

15 **13-** Compositions pharmaceutiques selon la revendication 12 utile en tant que médicament, contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, utiles dans le traitement du cancer.

**ÉPARTEMENT DES BREVETS**

5 bis, rue de Saint Pétersbourg  
5800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

**BREVET D'INVENTION**

**CERTIFICAT D'UTILITÉ**

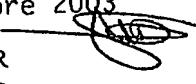
Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

**DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 3..**

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 313 W / 260899

<b>Vos références pour ce dossier (facultatif)</b>	28342-2
<b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>	<i>03/10/367</i>
<b>TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</b> Nouveaux dérivés de 9-amino-podophyllotoxine, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent	
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b> LES LABORATOIRES SERVIER et CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE CEDEX FRANCE	
<b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b> (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).	
Nom: MONNERET Prénoms: Claude Adresse: Rue 9, avenue Lamoricière Code postal et ville: 75012 PARIS	
Société d'appartenance (facultatif)	
Nom: DAUZONNE Prénoms: Daniel Adresse: Rue 17, rue Pelée Code postal et ville: 75017 PARIS	
Société d'appartenance (facultatif)	
Nom: HICKMAN Prénoms: John Adresse: Rue 136, rue de Tocqueville Code postal et ville: 75017 PARIS	
Société d'appartenance (facultatif)	
<b>DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)</b> Le 2 septembre 2003  Sabine WENGER Ingénieur Brevets	

## DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

## BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI


  
N° 11235\*02

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2 . / 3 .

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W/260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)	28342-2																																																				
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	231039																																																				
<b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum) Nouveaux dérivés de 9-amino-podophyllotoxine, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent																																																					
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b> LES LABORATOIRES SERVIER et CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE 12, place de La Défense CNRS 92415 COURBEVOIE CEDEX 3, rue Michel-Ange FRANCE 75794 PARIS CEDEX 16 FRANCE																																																					
<b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b> (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).																																																					
<table border="1"> <tr> <td>Nom</td> <td colspan="2">PIERRE</td> </tr> <tr> <td>Prénoms</td> <td colspan="2">Alain</td> </tr> <tr> <td>Adresse</td> <td>Rue</td> <td>9, Chemin des Bois Janeaudes</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Code postal et ville</td> <td>78580 LES ALLUETS LE ROI</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Société d'appartenance (facultatif)</td> </tr> <tr> <td>Nom</td> <td colspan="2">KRAUS-BERTHIER</td> </tr> <tr> <td>Prénoms</td> <td colspan="2">Laurence</td> </tr> <tr> <td>Adresse</td> <td>Rue</td> <td>20, petite rue des Champarons</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Code postal et ville</td> <td>92700 COLOMBES</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Société d'appartenance (facultatif)</td> </tr> <tr> <td>Nom</td> <td colspan="2">PFEIFFER</td> </tr> <tr> <td>Prénoms</td> <td colspan="2">Bruno</td> </tr> <tr> <td>Adresse</td> <td>Rue</td> <td>47, rue Ernest Renan</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Code postal et ville</td> <td>95320 SAINT LEU LA FORET</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Société d'appartenance (facultatif)</td> </tr> <tr> <td colspan="3"> <b>DATE ET SIGNATURE(S)</b>  <b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b>  <b>OU DU MANDATAIRE</b>  <b>(Nom et qualité du signataire)</b>            Le 2 septembre 2003         </td> </tr> <tr> <td colspan="3">           Sabine WENGER            Ingénieur Brevets         </td> </tr> </table>			Nom	PIERRE		Prénoms	Alain		Adresse	Rue	9, Chemin des Bois Janeaudes		Code postal et ville	78580 LES ALLUETS LE ROI	Société d'appartenance (facultatif)			Nom	KRAUS-BERTHIER		Prénoms	Laurence		Adresse	Rue	20, petite rue des Champarons		Code postal et ville	92700 COLOMBES	Société d'appartenance (facultatif)			Nom	PFEIFFER		Prénoms	Bruno		Adresse	Rue	47, rue Ernest Renan		Code postal et ville	95320 SAINT LEU LA FORET	Société d'appartenance (facultatif)			<b>DATE ET SIGNATURE(S)</b> <b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b> <b>OU DU MANDATAIRE</b> <b>(Nom et qualité du signataire)</b> Le 2 septembre 2003			Sabine WENGER Ingénieur Brevets		
Nom	PIERRE																																																				
Prénoms	Alain																																																				
Adresse	Rue	9, Chemin des Bois Janeaudes																																																			
	Code postal et ville	78580 LES ALLUETS LE ROI																																																			
Société d'appartenance (facultatif)																																																					
Nom	KRAUS-BERTHIER																																																				
Prénoms	Laurence																																																				
Adresse	Rue	20, petite rue des Champarons																																																			
	Code postal et ville	92700 COLOMBES																																																			
Société d'appartenance (facultatif)																																																					
Nom	PFEIFFER																																																				
Prénoms	Bruno																																																				
Adresse	Rue	47, rue Ernest Renan																																																			
	Code postal et ville	95320 SAINT LEU LA FORET																																																			
Société d'appartenance (facultatif)																																																					
<b>DATE ET SIGNATURE(S)</b> <b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b> <b>OU DU MANDATAIRE</b> <b>(Nom et qualité du signataire)</b> Le 2 septembre 2003																																																					
Sabine WENGER Ingénieur Brevets																																																					

ÉPARTEMENT DES BREVETS

5 bis, rue de Saint Pétersbourg  
7500 Paris Cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 3 . . / 3 . .

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W /260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)	28342-2
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	03103CY
<b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum) Nouveaux dérivés de 9-amino-podophyllotoxine, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent	

LE(S) DEMANDEUR(S) :

LES LABORATOIRES SERVIER  
12, place de La Défense  
92415 COURBEVOIE CEDEX  
FRANCE

et

CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
CNRS  
3, rue Michel-Ange  
75794 PARIS CEDEX 16  
FRANCE

**DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :** (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).

Nom	RENARD	
Prénoms	Pierre	
Adresse	Rue 3, avenue du Parc	
	Code postal et ville	78150 LE CHESNAY
Société d'appartenance (facultatif)		
Nom		
Prénoms		
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	
Société d'appartenance (facultatif)		
Nom		
Prénoms		
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	
Société d'appartenance (facultatif)		
<b>DATE ET SIGNATURE(S)</b> <b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b> <b>OU DU MANDATAIRE</b> <b>(Nom et qualité du signataire)</b> Le 2 septembre 2003		
Sabine WENGER  Ingénieur Brevets		

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record.**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**